Biología Celular y del Desarrollo

APO 3

Membranas celulares: transporte (segunda parte). Citoplasma: el citosol.

Las células eucariotas se encuentran compartimentalizadas. Aunque el término "compartimiento" puede evocar la idea de sectores divididos, no relacionados, los ***compartimientos celulares*** *se encuentran relacionados estructural y funcionalmente, e incluso son interdependientes.*

En esta APO se continúa el estudio del transporte a través de la membrana y mediado por vesículas. Además, se describen los componentes de uno de los compartimientos citoplasmáticos: el ***citosol****. Las organelas membranosas, aunque también forman parte del citoplasma, serán tema de estudio de futuras APO.*

Contenidos

Membranas celulares

- Función de transporte.
  - *A través de las membranas celulares*:
    - transporte activo (transporte activo primario y transporte activo secundario, ejemplos).
  - *Mediado por vesículas:* endocitosis y exocitosis; descripción y ejemplos.

Citoplasma: citosol

- Componentes: agua, iones, pequeñas moléculas; inclusiones, complejos multiproteicos difusos, organelas no membranosas. Papel en el metabolismo celular.
- Inclusiones: reservas energéticas y de precursores químicos, pigmentos, otras inclusiones.
- Complejos multiproteicos difusos: filamentos del citoesqueleto. Concepto, funciones generales y componentes.
- Organelas no membranosas: ribosomas, proteasomas, organelas microtubulares.

Objetivos

- Conocer los aspectos elementales de la fisiología de las membranas biológicas.
- Predecir los posibles movimientos de sustancias a través de las membranas.
- Conocer los componentes del citosol e interpretar las relaciones entre ellos, con otros compartimientos celulares y con el medio externo.
- Relacionar la composición química y la organización molecular del citoesqueleto y de las organelas no membranosas con sus funciones.

Material de lectura

Profª. Mónica E Diessler

A) Membranas biológicas: la membrana plasmática (continuación)

1) Transporte a través de las membranas y potencial de membrana

2) Transporte mediado por vesículas

1) Transporte a través de las membranas

En el material de lectura de APO 2 se describieron características de las membranas y se mencionaron las funciones generales. Con respecto al transporte a través de las membranas, se describieron el transporte pasivo de solutos y el movimiento del agua. En este texto se completa el transporte a través de las membranas describiendo el transporte activo; además, se resumen las modalidades del transporte mediado por vesículas (**fig. 1**).

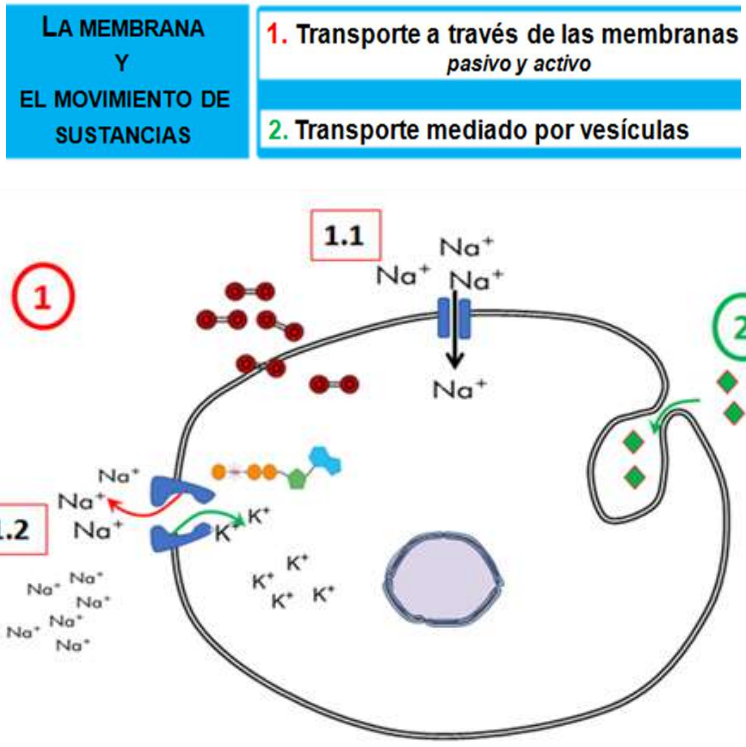


Figura 1

1.1 **Transporte activo**

Como se mencionó anteriormente, cuando el gradiente de un soluto -a uno y otro lado de una membrana- **no es favorable** para un movimiento dado, este solo puede ocurrir mediante hidrólisis de ATP. A ese movimiento, impulsado por la energía química liberada por el ATP, se lo denomina "**transporte activo**". Cuando se describió la hidrólisis de ATP en el texto anterior, se mencionó que esta "*…es catalizada por enzimas llamadas, genéricamente, ATPasas*". Las ATPasas de transporte[1] son proteínas transportadoras de membrana que se unen al ATP; cuando este cede energía, **la proteína cambia de conformación** (**fig. 2**)[2]. Como estas proteínas transportadoras mueven solutos contra su gradiente, se las llama **BOMBAS**.

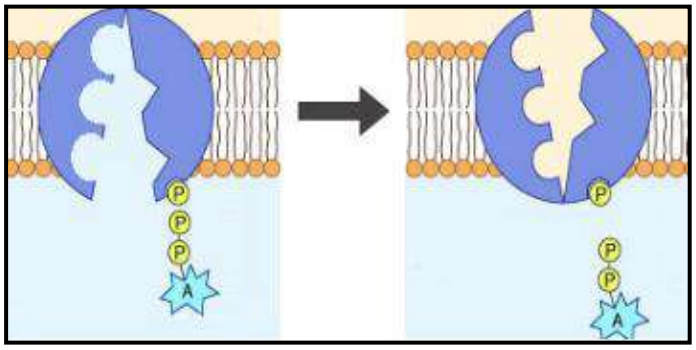


Figura 2*. Proteína bomba. En la imagen se muestra que la bomba posee sitios de unión para dos diferentes solutos (se esquematizan como 3 formas semicirculares y 2 triangulares).* ***Izq.*** *Los sitios de unión se encuentran expuestos hacia la parte inferior de la imagen. La bomba se une al ATP.* ***Der.*** *Al escindir uno de los enlaces del ATP ella "gana" un grupo fosfato (se fosforila), mientras que el ATP "pierde" un grupo fosfato y se convierte en ADP (se desfosforila). Esto posibilita que cambie de conformación (expone sus sitios de unión hacia la parte superior de la imagen). El ADP ingresará en la mitocondria (no mostrada), que es la organela donde vuelve a fosforilarse convirtiéndose nuevamente en ATP.*

[1] Existen ATPasas que intervienen en otros procesos que requieren energía, como la síntesis de ADN, no solo en transporte.
[2] La energía se libera como resultado de la transformación de ATP (adenosina de **TRI**fosfato) en ADP (adenosina de **DI**fosfato).

El transporte activo:

1 - es un movimiento ***asistido*** *por proteínas*
2 - ocurre ***contra gradiente*** *electroquímico (= gradiente desfavorable)*
3 - requiere ***energía***
4 - genera y mantiene una distribución iónica[3] desigual a ambos lados de las membranas (**DESEQUILIBRIO**)
5 - el movimiento de cada soluto es ***unidireccional***
(si esa bomba transporta el calcio desde el citosol al REL, por ej., ella misma no lo transporta activamente en sentido contrario)

Los puntos 2, 3, 4 y 5 son DIFERENCIAS entre la difusión facilitada y el transporte activo

Acoplamiento entre la hidrólisis del ATP y el movimiento del/los soluto/s

Cuando ambos procesos ocurren en el mismo sitio de la célula y los lleva a cabo la misma proteína, como en la figura 1 (referencia 1.2), se dice que el **transporte activo** es **primario** (el acoplamiento es directo). En el caso del **transporte activo** **secundario**, por el contrario, el acoplamiento es indirecto: la hidrólisis del ATP y el movimiento de un soluto no ocurren en la misma región de la célula ni las lleva adelante la misma proteína; no se hidroliza el ATP durante el movimiento, pero este movimiento sí depende de una distribución iónica desigual que se logró en otro sitio de la célula utilizando la energía del ATP (el proceso se muestra en la figura 4).

Transporte activo primario

Bombas de transporte en células animales

Más allá de los mecanismos que cada tipo de bomba utiliza, que no serán tratados en este curso, es importante conocer los principales ejemplos de bombas de la célula animal, que se resumen en la siguiente tabla.

Tabla. Diferentes proteínas de transporte con acción de ATPasa

ATPasas de transporte			
SOLUTOS TRANSPORTADOS	MEMBRANA DE LA QUE FORMAN PARTE	SENTIDO DEL TRANSPORTE	CONSECUENCIA
Na+ y K+ (cotransporte)	plasmática	**Na+** desde el citosol hacia el medio extracelular	baja el sodio intracelular
		K+ desde el medio extracelular hacia el citosol	sube el potasio intracelular
Ca++	plasmática	desde el citosol hacia el medio extracelular	baja el calcio citosólico
	del REL	desde el citosol hacia la luz del REL	
H+	principalmente, de los endosomas§	desde el citosol hacia la luz del endosoma	Sube la [H+] en la luz del endosoma
Múltiples (iones, glúcidos, AA, etc)	diversas		

§ Los endosomas son organelas de la vía digestiva

[3] En general, las bombas transportan iones.

Como ejemplo de **transporte activo primario** se muestra a continuación el ciclo de movimiento de una proteína transportadora llamada **BOMBA DE SODIO Y POTASIO**, o bomba Na^+/K^+, que expulsa 3 Na^+ e ingresa a la célula 2 K^+. La misma bomba hidroliza el ATP y mueve los solutos, el acoplamiento es directo (**fig. 3**).

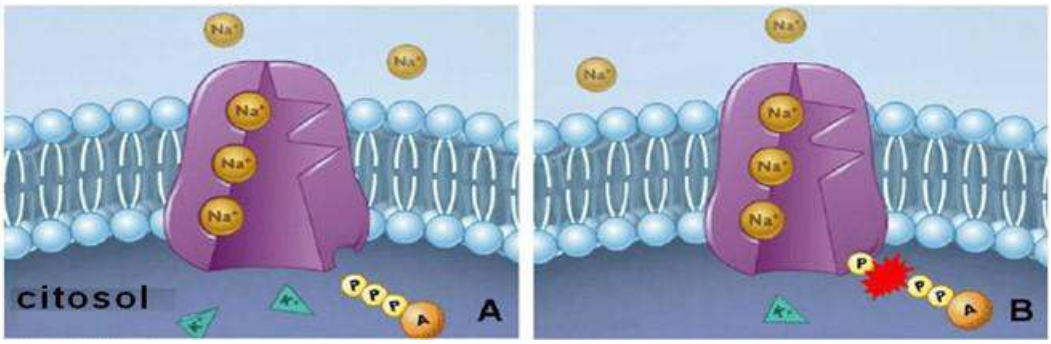


Figura 3. A- *En un momento inicial, los sitios de unión de la bomba están expuestos hacia el interior celular. A ellos se unen 3* Na^+. ***B****- La bomba hidroliza ATP; se forma ADP y el fosfato liberado se une a la bomba, que queda fosforilada.*

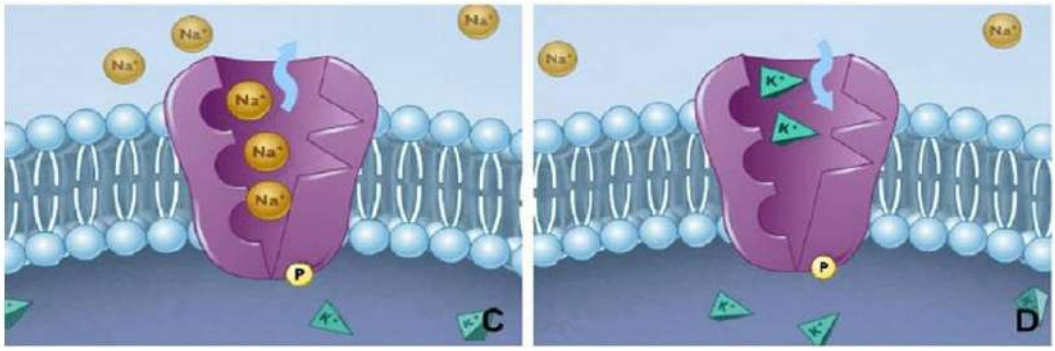


Figura 3 (cont.) C- *La fosforilación de la bomba induce su cambio de conformación, de manera que se expulsa el* Na^+ *al exterior.* ***D-*** *Se unen dos iones* K^+ *desde el medio extracelular.*

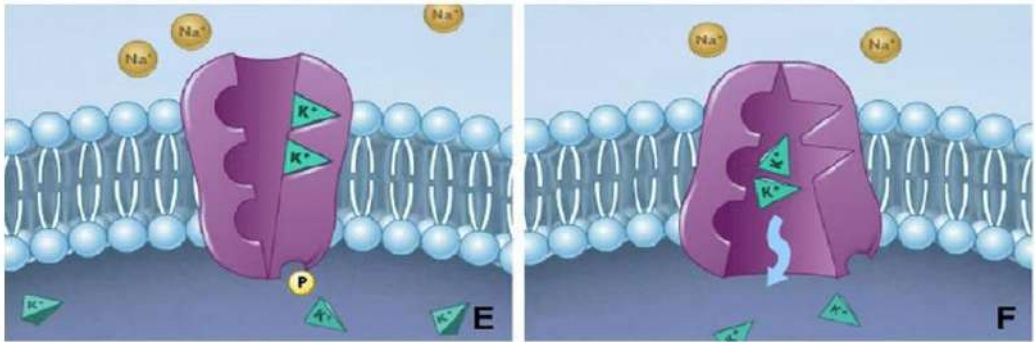


Figura 3 (cont.) E- *La bomba se desfosforila (se separa el grupo fosfato), lo que induce que en* ***F-*** *cambie de conformación, liberándose el* K^+ *dentro de la célula.*

El transporte activo genera DESEQUILIBRIO de concentración y cargas eléctricas

La bomba Na^+/K^+ genera y mantiene una distribución iónica desigual en que el Na^+ es diez veces más abundante en el medio extracelular, mientras que el K^+ es veinte veces mayor en el intracelular. Como consecuencia, se establece una amplia diferencia de voltaje, o potencial de membrana (gradiente o potencial electroquímico), en que el lado citosólico de la membrana es relativamente negativo, ya que en cada ciclo se expulsan 3 cationes e ingresan solo 2.

Transporte activo secundario

En este caso el soluto en cuestión no se mueve por impulso directo el ATP sino *por impulso de un gradiente iónico generado por hidrólisis de ATP en otro sector celular*. Es la forma en que la **glucosa** ingresa en los enterocitos[4] ***contra gradiente***, es decir, una vez que su concentración es menor en la luz del intestino que dentro de la célula intestinal. Cabe recordar que, en los otros tipos celulares, en que el gradiente de esta sustancia es siempre favorable para el ingreso[5], lo que ocurre es difusión facilitada (pasiva). En la leyenda de la **figura 4** se describe una secuencia posible de explicación para facilitar la comprensión, si bien los procesos ocurren simultáneamente.

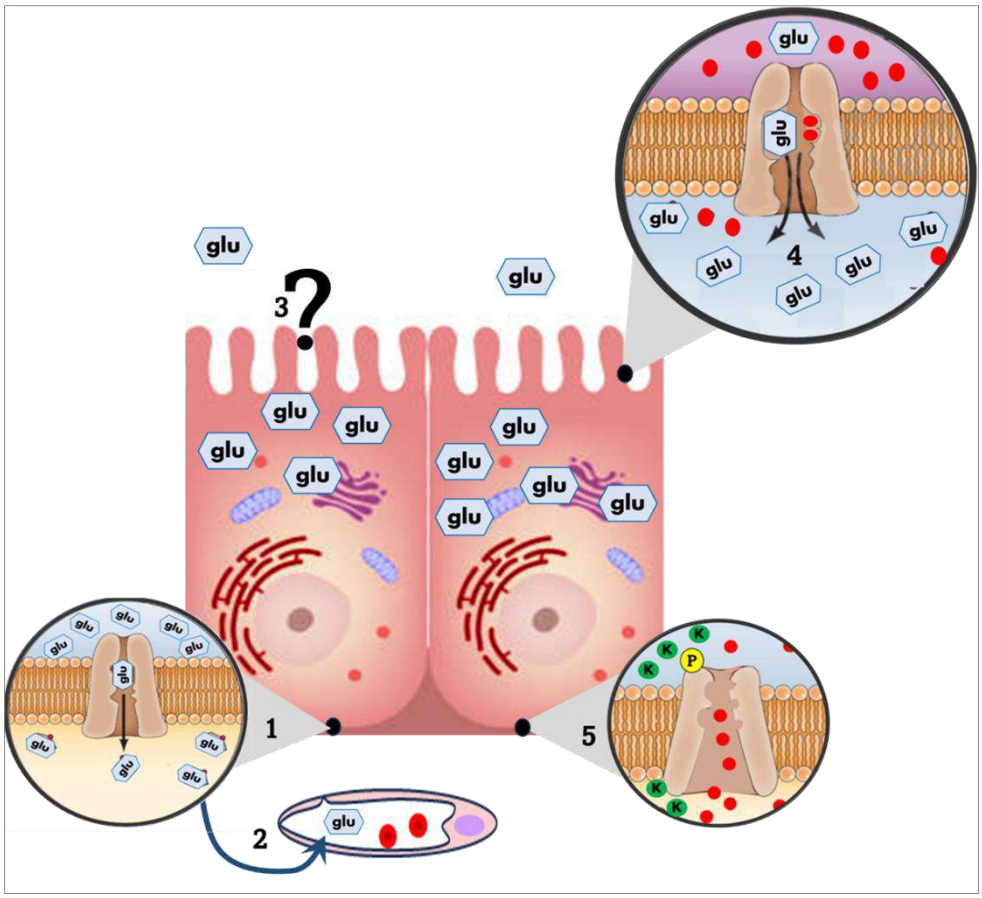


Figura 4. *Se muestran dos enterocitos.* ACLARACIÓN: TODOS LOS PROCESOS ESQUEMATIZADOS OCURREN EN CADA ENTEROCITO, POR CUESTIONES DE ESPACIO SE DIBUJARON ALGUNOS EN UNO Y OTROS EN EL ENTEROCITO CONTIGUO ***(1)*** *En el dominio basal de los enterocitos, por difusión facilitada, la glucosa pasa del interior del enterocito hacia el medio extracelular (el gradiente es favorable).* ***(2)*** *Desde el medio extracelular, por difusión facilitada, la glucosa pasa hacia la sangre (el gradiente es favorable).* ***(3)*** *¿Cómo ingresa la glucosa desde la luz intestinal hacia el enterocito cuando el gradiente es desfavorable?* ***(4, círculo superior derecho)*** *Lo hace cotransportada con Na^+ (*Na^+ *=* ●***)***. *Ese Na^+ está ingresando por difusión facilitada (en este caso no por canal iónico sino por proteína transportadora), ya que el gradiente de Na^+ es favorable. Puede ser útil recalcar que quien ingresa por transporte activo secundario en (4) es la* ***glucosa****, no el sodio que lo hace por transporte pasivo.* ***(5)*** *Bomba Na^+/K^+. El movimiento que ocurre en (4) solo es posible porque la bomba de Na^+/K^+ expulsa Na^+ en el dominio basolateral de membrana, por transporte activo primario.*

Entonces, mientras en el transporte activo primario la hidrólisis del ATP impulsa directamente el movimiento, el impulso para el secundario es el gradiente del ion cotransportado

[4] Son las células del intestino en contacto con el alimento, las que participan en la digestión y absorción de nutrientes.
[5] Una vez que la glucosa ingresa, o es degradada o almacenada, por eso el gradiente favorable para el ingreso se mantiene en las células en general.

1.2 **Potencial de membrana**

Dado que ya se han presentado tanto la *difusión facilitada de iones por canales* regulados como el *transporte activo*, se puede describir ahora la relación del potencial de membrana con el potencial de acción, la base electroquímica de la función de las neuronas, que son células excitables.

El **potencial de membrana** en reposo es el voltaje de la diferencia eléctrica a uno y otro lado de la membrana, y es mantenido por la bomba de Na^+/K^+. En reposo, ese voltaje es, aproximadamente, de -70 mV. La despolarización es la pérdida de esa diferencia eléctrica a través de la membrana, que se acerca a 0 y pasa incluso a ser positiva del lado citosólico (+30) (**fig. 5**).

El **potencial de acción** es la *despolarización* (pérdida de la diferencia eléctrica) y *repolarización* breve de la membrana neuronal. Esto ocurre por la apertura y cierre coordinado de canales iónicos. El potencial de acción se propaga a lo largo del axón de la neurona.

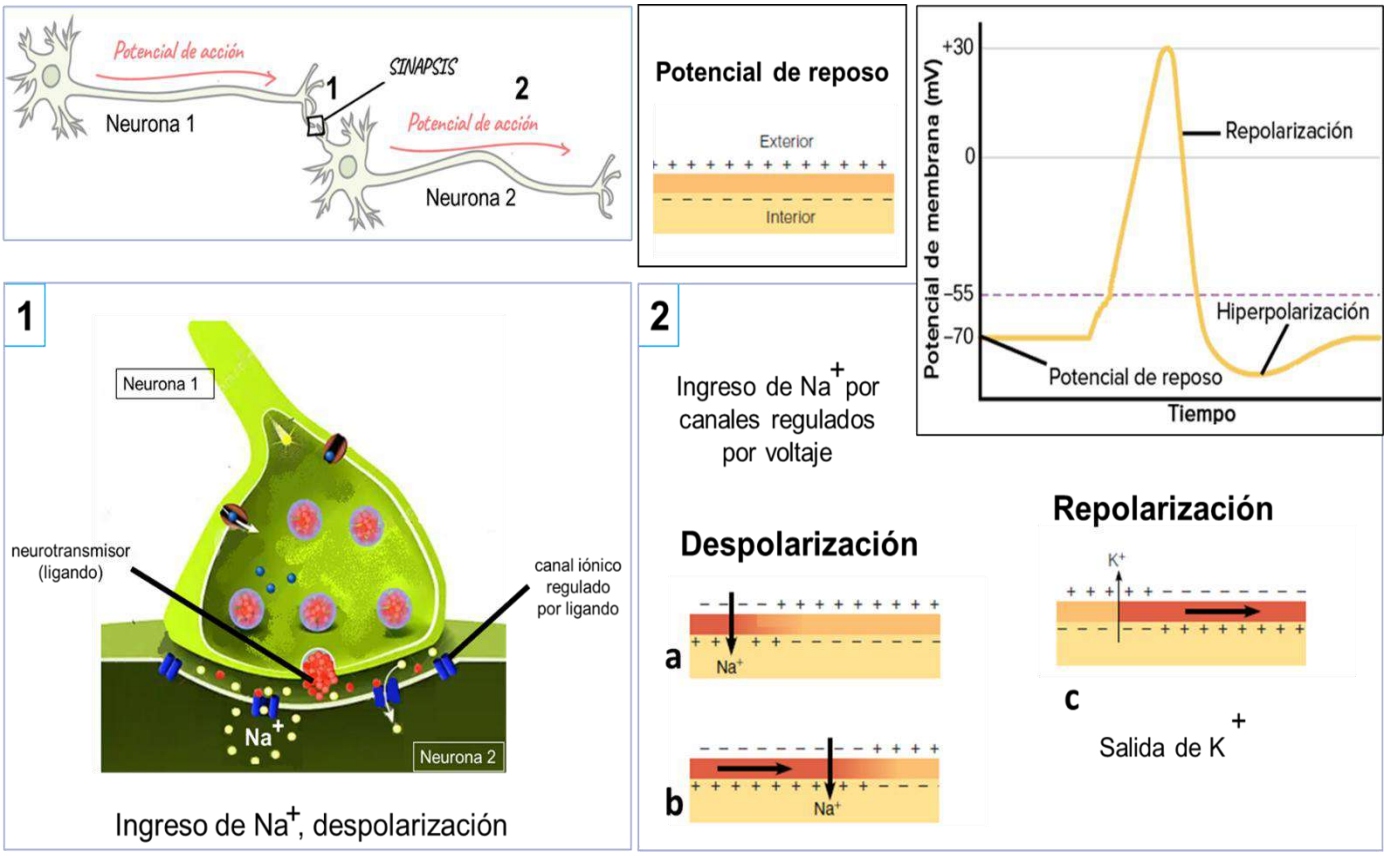


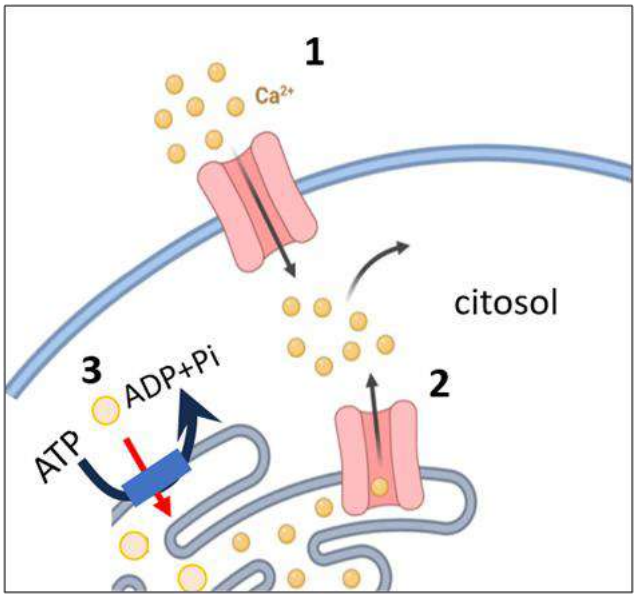
Figura 5. ***(1)*** *Sinapsis entre dos neuronas. La neurona 1 libera por exocitosis un neurotransmisor que actúa como ligando (se muestra en la imagen inferior, izquierda). Este se une a su receptor, que es un* ***canal iónico regulado por ligando****. El canal se abre e ingresa sodio, lo que hace que se pierda el potencial de reposo y el interior celular pase a ser positivo, es decir, que la membrana se* ***despolarice*** ***(2a)****. El cambio de voltaje que ocurre a consecuencia de* ***(1)*** *desencadena que en la zona contigua de la misma membrana se abran canales de Na^+, en este caso* ***regulados por cambio de voltaje****, lo que permite que se propague la despolarización* ***(2b)****.* ***(2c)*** *Posteriormente, se abren canales de K^+, comienza la salida de este ion y la membrana vuelve al potencial inicial (se* ***repolariza****).*

Si en la sinapsis se libera un neurotransmisor inhibitorio, como el GABA[6], en lugar de Na^+ ingresa Cl^- en la segunda neurona. En ese caso, el interior celular se vuelve más negativo aún que en reposo (-90 mV), es decir se **hiperpolariza**, por lo que resulta más difícil que esa célula sea estimulada.

[6] Ácido gamma-aminobutírico.

¿Transporte pasivo o transporte activo?

Es importante recordar que esto depende, fundamentalmente, del gradiente del soluto a transportar.



Por lo tanto, **un mismo ion, en distintas circunstancias, se transporta de diferentes maneras**. Por ejemplo, el Ca^{2+} se transporta por difusión facilitada hacia el citosol, ya sea a través de la membrana plasmática (**1**) o desde la luz del REL (**2**), pero por transporte activo, mediante bombas ATPasa de Ca^{2+}, desde el citosol nuevamente hacia la luz del REL, donde se almacena (**3**) o hacia afuera de la célula (no mostrado).

El Na^+ puede ingresar a una célula mediante un canal de sodio, o mediante una proteína transportadora (simultáneamente con una molécula de glucosa), mientras que, en otra región, el Na^+ se expulsa de la célula mediante transporte activo.

2) Transporte mediado por vesículas

Muchos intercambios entre el medio intracelular y el extracelular no ocurren A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS (atravesándolas, como en el transporte pasivo y activo), sino con amplia modificación de ellas. El transporte se realiza en esos casos mediante **vesículas**, que son pequeñas "bolsitas" membranosas, con diverso contenido; así, se introducen en la célula macromoléculas, partículas y hasta células enteras, y se exportan, por ejemplo, péptidos, y diversas proteínas. Las vesículas se desplazan hacia diferentes destinos guiadas por filamentos del citoesqueleto llamados microtúbulos.

Entre organelas también ocurre transporte mediado por vesículas: se forman a partir de una membrana donante y se fusionan con una membrana receptora (por ejemplo, las membranas del retículo endoplasmático rugoso y del complejo de Golgi, respectivamente). Esto se explicará en futuras APO y se ilustra en la **figura 6**.

Para la APO 3, sin embargo, se describirán únicamente la **exocitosis** y la **endocitosis**, que implican transportes entre la célula y el medio extracelular. Otro movimiento relevante es la **transcitosis** de sustancias, que incluye mecanismos de las dos anteriores.

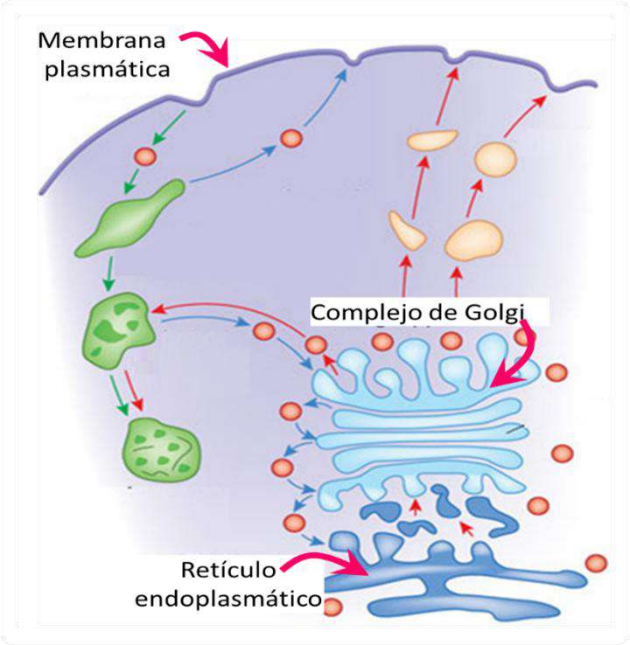


Figura 6

Exocitosis

La **exo**citosis es el movimiento mediado por vesículas hacia el medio extracelular. Durante la exocitosis, una vesícula proveniente del citoplasma se fusiona con la membrana plasmática (MP), con la consecuente descarga en el exterior de sus contenidos y ampliación de la membrana (**fig. 7**). La exocitosis es una etapa de la secreción celular: **entendemos por secreción a la síntesis de un producto y liberación hace el exterior**. Se distinguen dos tipos de exocitosis: regulada y constitutiva. *En una misma célula pueden ocurrir ambos tipos de exocitosis.*

La **exocitosis regulada o facultativa** (a la que se llama a veces secreción regulada) es aquella que no ocurre permanentemente, sino que se desencadena como respuesta a una señal, a una "orden" específica (**fig. 7 A**). Este señal -o ligando- puede ser, por ejemplo, una hormona o un neurotransmisor. La unión del ligando (L) a su receptor (R) desencadena una cascada de señalización que eventualmente lleva a la fusión de la vesícula con la MP. Hasta tanto no ocurra esa señal de liberación, el producto celular se acumula en vesículas. Como estas vesículas se vuelven más densas y grandes, en ocasiones se denominan gránulos de secreción y llegan a ser visibles con el microscopio óptico.

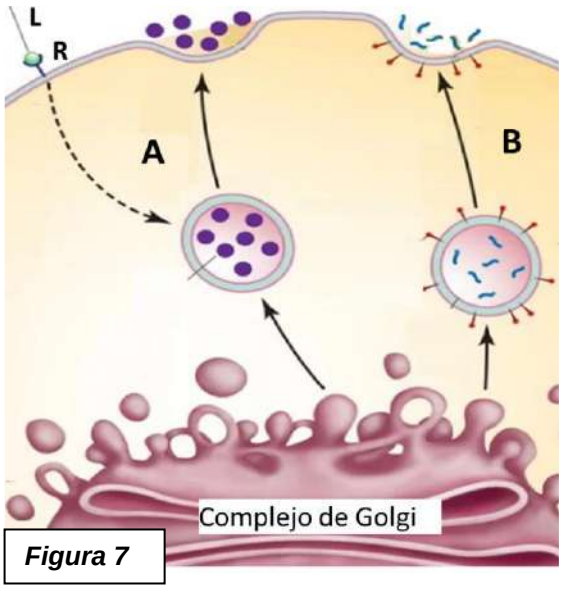


Figura 7

En la **exocitosis constitutiva**, también llamada secreción constitutiva, la liberación de la sustancia producida ocurre de manera más o menos constante, sin que medie ningún estímulo para que la vesícula que contiene la secreción se fusione con la membrana plasmática. En este caso, la célula no acumula su producto, sino que lo libera conforme lo produce. Algunas de las células secretoras de mucinas, que forman parte del moco de las vías respiratorias, exocitan de esta manera (**fig. 7 B**). La exocitosis ocurre, en muchas células, en un dominio específico de la membrana. Por ejemplo, una célula intestinal, exocita las enzimas digestivas hacia la luz del intestino, donde está el alimento que será digerido.

Endocitosis

Es el movimiento mediado por vesículas hacia el medio **intra**celular. La endocitosis es un proceso involucrado tanto en la ingesta de nutrientes por parte de todas las células, como, por ejemplo, en la captación de partículas o la defensa frente a microorganismos, por parte de células especializadas.

Durante la endocitosis se forman invaginaciones de la MP (plegamientos de la membrana hacia el interior celular) que se estrangulan luego y se convierten en vesículas (**fig. 8**). Todo este movimiento es posibilitado por la modificación del citoesqueleto de la corteza celular (principalmente formado por filamentos de actina) y por la participación, en muchos casos, de redes de proteínas que cubren luego a la vesícula formada. En contraposición con lo que ocurre durante la exocitosis, durante la endocitosis la membrana plasmática "pierde" parte de su superficie. Además, a diferencia del transporte a través de las membranas (por ejemplo, el ingreso de la glucosa por una proteína transportadora), en que el soluto incorporado queda libre en el citosol, los materiales incorporados en vesículas quedan, al menos temporariamente, aislados del citosol.

En función de la naturaleza del material ingerido y del mecanismo empleado, la endocitosis puede clasificarse, de manera muy general[7], en endocitosis de: grandes partículas o células (fagocitosis), de macromoléculas (endocitosis mediada por receptores) y de fluidos (pinocitosis) (**fig. 8**). La **fagocitosis** permite la toma de grandes partículas; como se mencionó con anterioridad; este transporte es llevado a cabo por células especializadas, como los macrófagos y los neutrófilos, si bien eventualmente otras células pueden realizarla. Luego de la unión de la partícula en cuestión a la superficie de estas células, la membrana forma pseudópodos (repliegues hacia el exterior) que la engloban y forman una vesícula fagocítica o fagosoma, que seguirá la vía digestiva celular (APO 6).

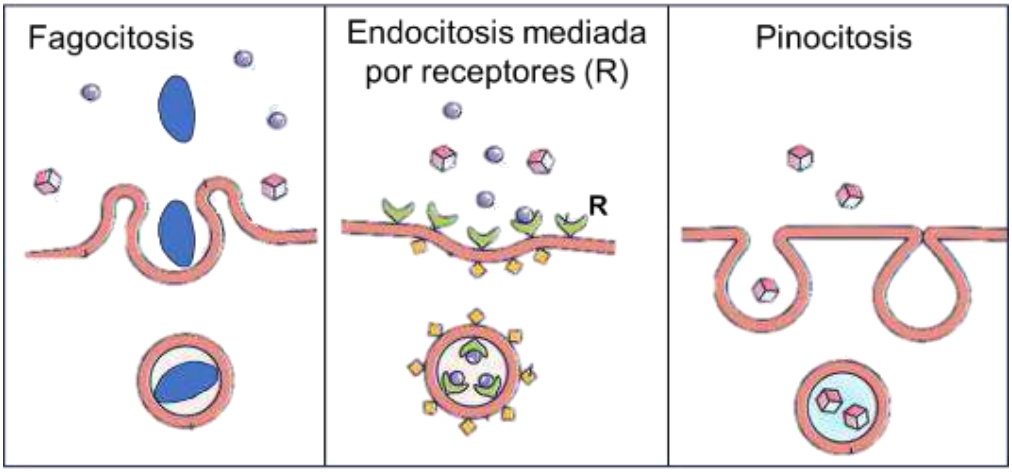


Figura 8

Mediante **endocitosis mediada por receptores** se concentra e ingieren grandes moléculas extracelulares, de manera específica; la vesícula endocítica es luego rodeada por proteínas. Ejemplo de ello es la incorporación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), partículas esféricas formadas por proteínas y lípidos, como el colesterol, que se unen a su receptor de membrana y son endocitadas; pero, además de ser una forma de transporte fisiológico, puede ser también la manera de ingreso de un virus a una célula. En el caso de la **pinocitosis** no específica, o endocitosis de fase fluida, se incorpora material contiguo a la célula, sin selección ni concentración; acontece de manera más o menos continua. La pinocitosis es la tercera forma de incorporación de agua en la célula (además del ingreso por difusión simple y, en algunos tipos celulares, por difusión facilitada mediante acuaporinas).

Transcitosis

Este término refiere al movimiento por el cual una molécula incorporada en un dominio celular (mediante endocitosis mediada por receptores) en lugar de seguir la vía digestiva intracelular y ser degradada, es exocitada en otro sector celular. Es el mecanismo por el cual, por ejemplo, un tipo de anticuerpo ingresa en una célula de la mucosa nasal por su dominio basal (**fig. 9, a**), la atraviesa y es exocitado por el dominio apical (**fig. 9, b**); de esta manera el anticuerpo alcanza la cavidad nasal, donde participa en fenómenos de defensa.

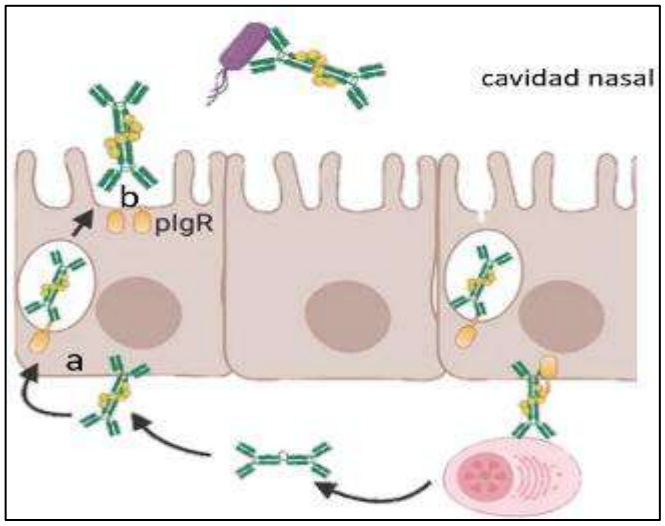


Figura 9

[7] La aproximación que hacemos al tema de la endocitosis prescinde de ciertas complejidades del proceso.

B) INTRODUCCIÓN AL CITOPLASMA: EL CITOSOL

Como se ha revisado con anterioridad, todos los constituyentes celulares entre la MP y el núcleo constituyen el citoplasma. El compartimiento citoplasmático, o ***citoplasma***, está formado por el **citosol** y por las **organelas membranosas** (como el retículo endoplasmático, complejo de Golgi, mitocondrias, etc.) (**fig. 10**). Las organelas membranosas se estudiarán luego de aprender temas relacionados con la expresión del código genético y, específicamente, con la síntesis proteica.

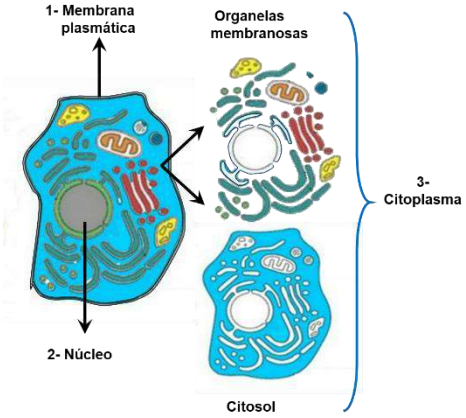


Figura 10

COMPONENTES DEL CITOSOL

El citosol es un medio acuoso, con diversas sustancias disueltas en él. Además, forman parte del citosol grandes complejos proteicos: uno de ellos se dispone de manera difusa, formando redes, está ampliamente distribuido en el citosol y se denomina **citoesqueleto**; otros complejos proteicos son circunscriptos[8] y se consideran **ORGANELAS**, en este caso **organelas no membranosas**. Ellas son los ribosomas, los proteasomas y las organelas formadas por microtúbulos (cilias, flagelos, centriolos y cuerpos basales). Por último, también forman parte del citosol *de algunas células* un conjunto de sustancias o estructuras de naturaleza diversa que se agrupan con el término "**inclusiones**". En la **figura 11** no están esquematizados ni el núcleo ni las organelas membranosas, para mostrar algunos componentes del citosol: proteínas enzimáticas, proteínas que forman filamentos del citoesqueleto (finos, intermedios y gruesos), organelas no membranosas (se muestran ribosomas, proteasomas, cilias y un cuerpo basal) e inclusiones.

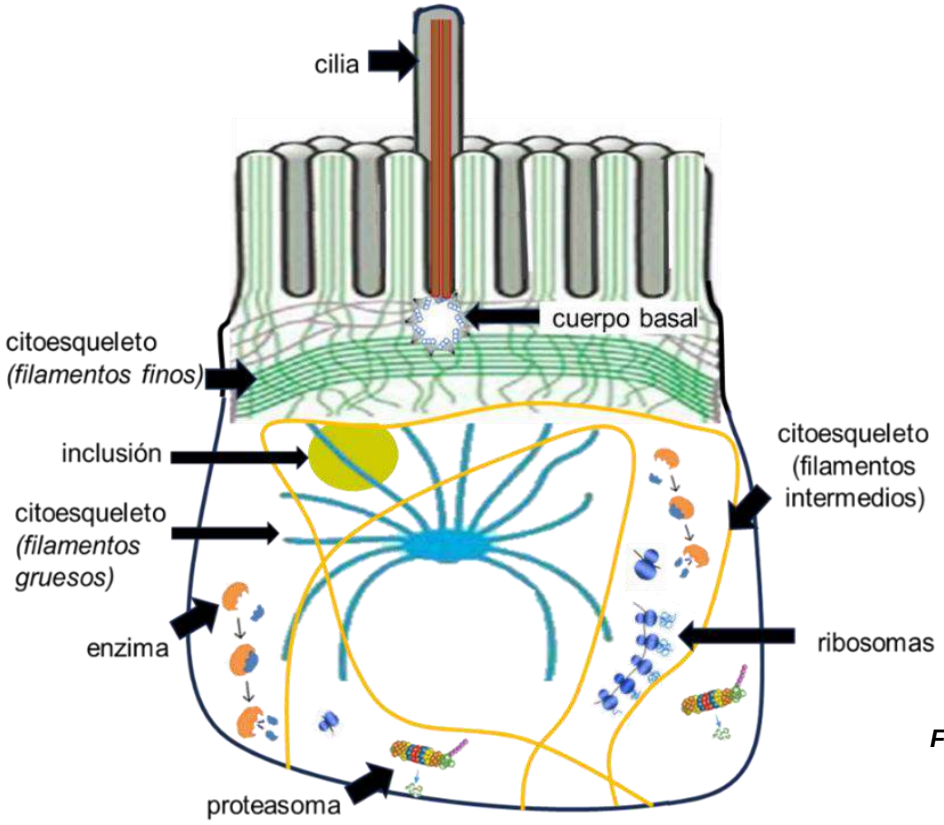


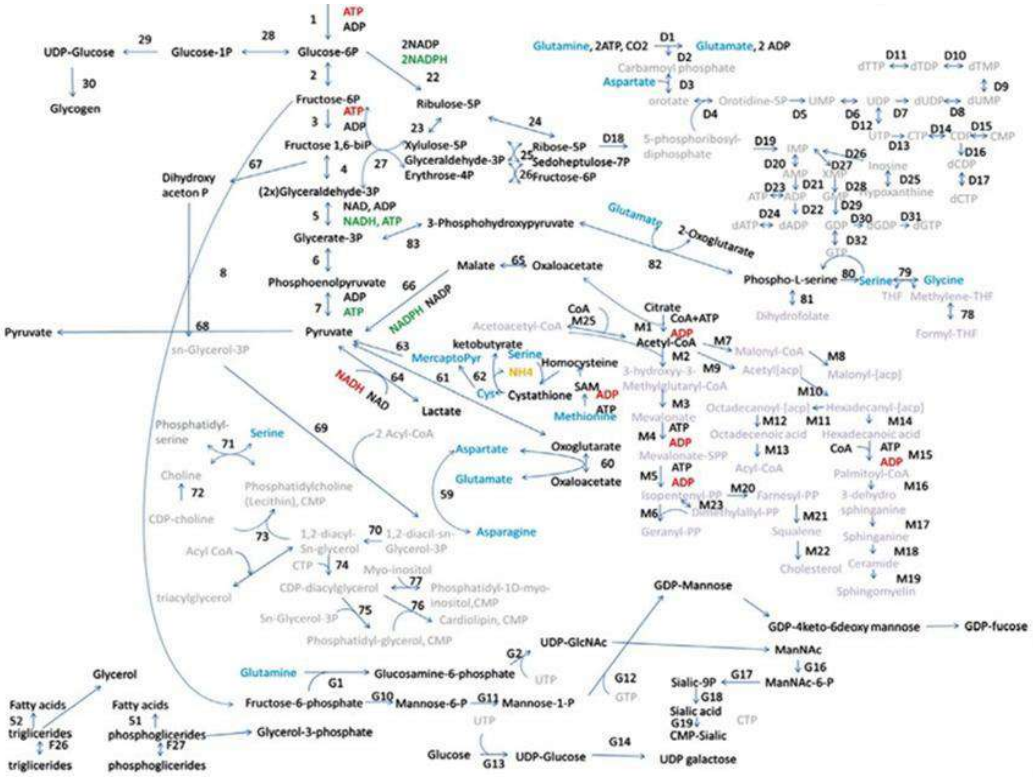
Figura 11

[8] Discretos, individualizables.

1) Agua y componentes disueltos en ella
2) Filamentos del citoesqueleto
3) Organelas no membranosas *(ribosomas, proteasomas y organelas microtubulares como cilias, flagelos, centríolos)*
4) Inclusiones *(moléculas de reserva energética, precursores químicos, pigmentos, otras inclusiones)*

1) Agua y componentes disueltos

En el citosol se encuentra la mayor cantidad del **agua** intracelular, además de **iones**[9], pequeñas moléculas como monosacáridos, aminoácidos y moléculas de naturaleza diversa, por ejemplo, todas aquellas que son intermediarias en vías metabólicas. Además, se hallan allí gran parte de las proteínas enzimáticas que catalizan las reacciones en dichas vías. Es el "medio interno" celular.



Interacción de múltiples vías metabólicas.

El texto es pequeño y se conservó en idioma original de la publicación, ya que no es un objetivo detenerse a distinguir cada nombre de molécula, sino apreciar la multiplicidad de moléculas que existen y de reacciones que ocurren en el citosol.

2) Filamentos del citoesqueleto

El citoesqueleto es un complejo proteico que, en conjunto, lleva adelante varias funciones: mantiene la forma celular y, a la vez, permite su modificación, participa en la organización general del citoplasma[10]; posibilita el movimiento de las células, tanto la migración como los movimientos intracelulares, por ejemplo, el tránsito vesicular. En tejidos con células fuertemente unidas, como las epiteliales o las del músculo cardíaco, algunos filamentos del citoesqueleto refuerzan los medios de unión, de manera que las tensiones se transmiten en el grupo celular como un todo. Otros filamentos posibilitan, por ejemplo, la contracción muscular.

[9] Se sugiere revisar la APO 2, sustancias inorgánicas, especialmente las diferencias de concentración de iones en los compartimientos intra y extracelular.
[10] Por ejemplo, el sitio que ocupa cada organela

El citoesqueleto está formado por **tres tipos de filamentos**, que son estructuras proteicas alargadas, y por **proteínas accesorias**. Los tres tipos de filamentos difieren en su grosor, que se mide en nanómetros; se los llama finos, intermedios y gruesos (fig. 3).

Además de las diferencias de grosor, tienen diferente composición química, distribución en la célula, propiedades mecánicas, proteínas asociadas, funciones, etc. En la **figura 12** se muestra la disposición de cada tipo de filamento en un tipo celular en particular.

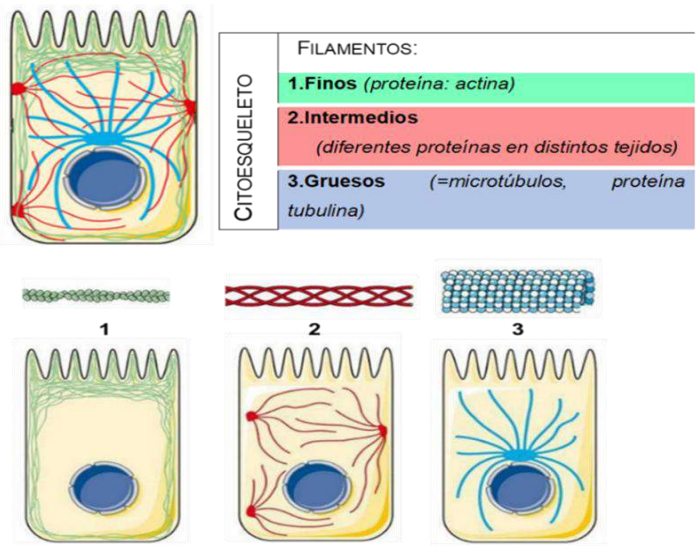


Figura 12

1. Los **filamentos finos** están formados por la proteína **actina**. Forman haces y redes y son más abundantes cerca de la membrana plasmática, donde constituyen la **red cortical** o corteza celular. En conjunto con proteínas accesorias, dan soporte estructural a las microvellosidades (**fig. 13**, izq). En las células musculares, en asociación con la proteína miosina, entre otras, forman el aparato contráctil de la célula, de manera que son muy abundantes y estables. En otras células, estos filamentos son muy dinámicos y, mediante despolimerización y repolimerización de monómeros globulares de actina, posibilitan los cambios de forma celular (por ejemplo, la emisión de seudópodos durante la fagocitosis (**fig. 14**) o de otras proyecciones durante la migración -**fig. 13**, der.-). También forman parte de algunos medios de unión entre células, o uniones temporales entre una célula y la MEC. Además, forman el anillo contráctil durante la *citocinesis*, que es la última etapa de la división celular.

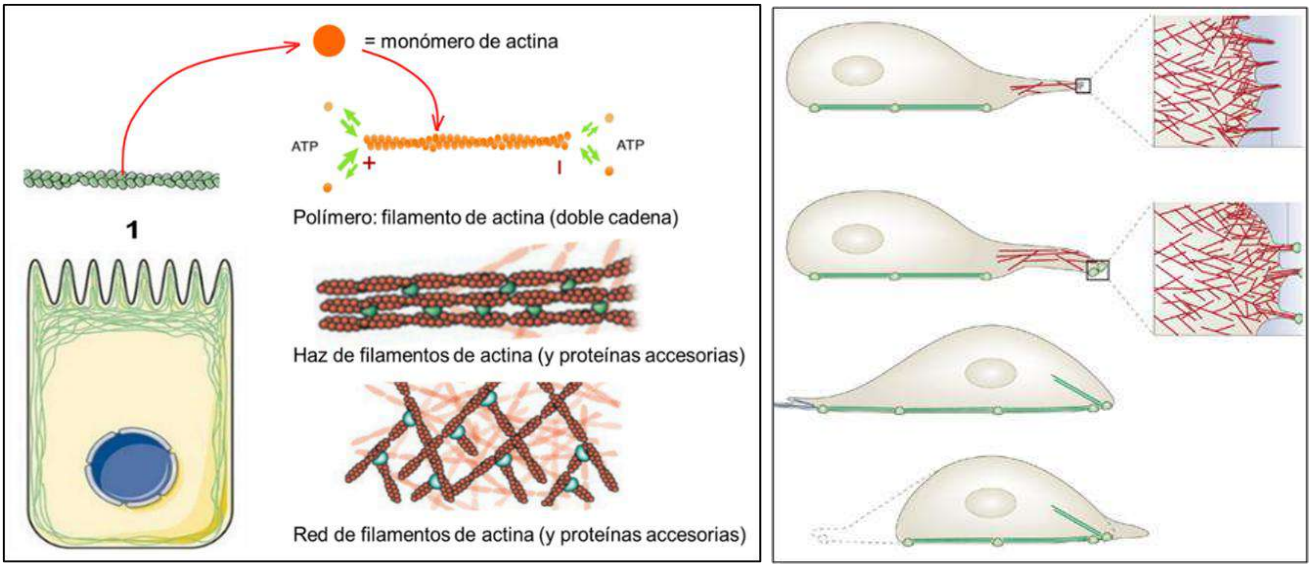


***Figura 13. Izq**. Filamentos finos en la corteza celular y en las microvellosidades (se muestran 8 microvellosidades en el dominio apical de una célula); polimerización de monómeros con utilización de ATP, formación del filamento y disposición en redes o haces. **Der**. Migración de una célula, de izquierda a derecha; durante este proceso la reorganización de los filamentos de actina posibilita que se originen proyecciones (recuadros) en el frente de avance, y se ensamblen y desensamblen uniones temporarias con la matriz extracelular.*

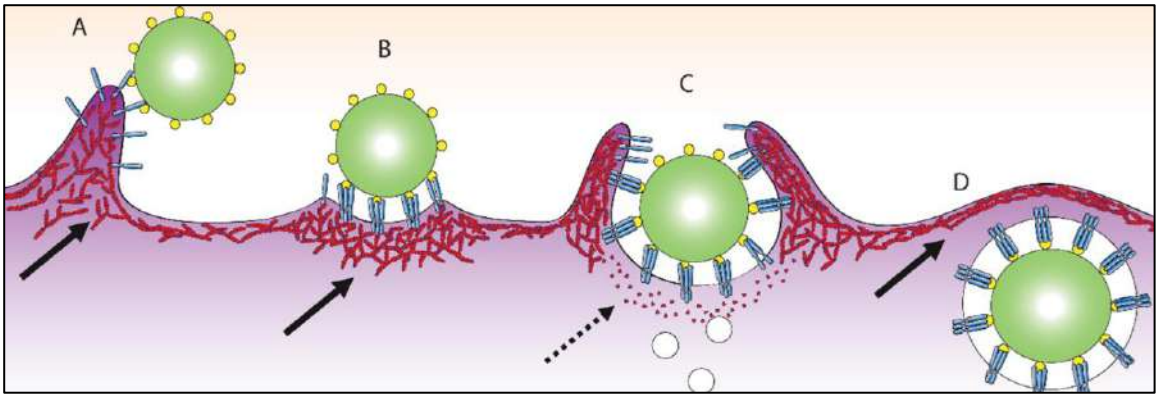


Figura 14*. Las flechas señalan los cambios en los filamentos de actina que permiten la formación de pseudópodos durante la fagocitosis; con la flecha discontinua se señala una zona de despolimerización de filamentos, se muestran monómeros globulares de actina libres en el citosol.*

2. Los **filamentos intermedios** (FI) se encuentran tanto en el citosol como en el núcleo[11]. Los monómeros de los **FI citosólicos** están formados por **proteínas distintas** en diferentes tipos celulares. Es decir, todas las células tienen filamentos intermedios, pero no están formados por las mismas proteínas; por ejemplo, en células epiteliales como las de la epidermis de la piel, la proteína que forma el monómero del filamento es la **queratina**, mientras que, en células del tejido conectivo, es la **vimentina**, en células musculares, la **desmina**, en células del tejido nervioso, los **neurofilamentos** y la **GFAP**, etc.

Cada filamento está formado por tetrámeros[12] proteicos, cuyo solapamiento escalonado permite formar filamentos resistentes (**fig. 15**). ***Los FI proveen sostén a la célula y refuerzan uniones celulares, permitiendo resistir la tensión mecánica***; son los filamentos más estables. Se retomará el tema de los filamentos intermedios cuando se estudien las uniones entre células.

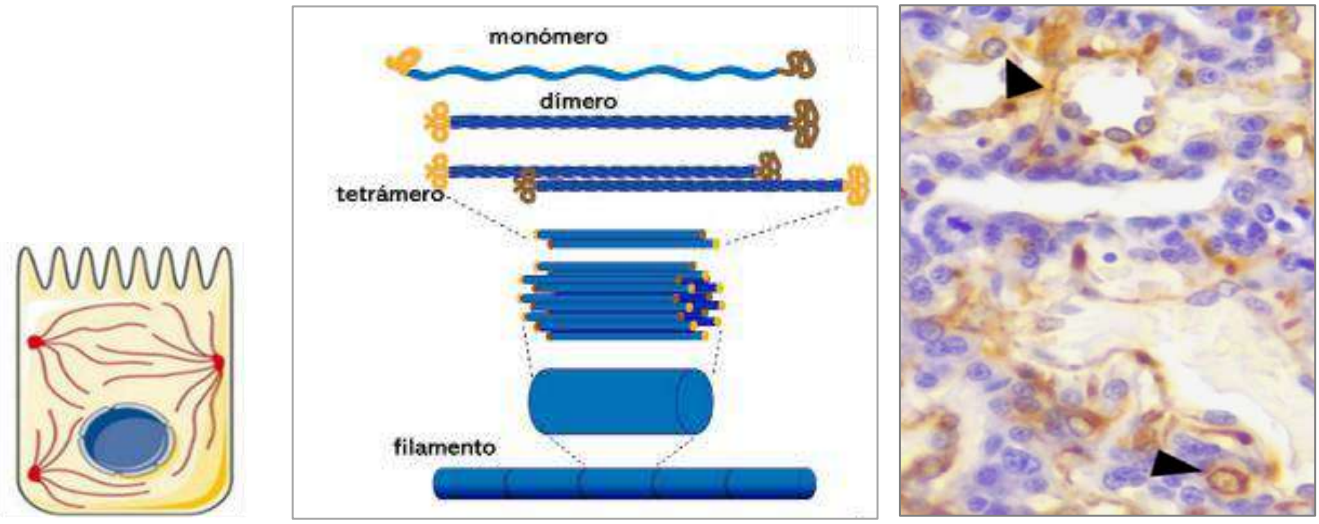


Figura 15. **Izq.** Disposición de los FI citosólicos en la célula. **Centro.** Formación de un filamento intermedio. **Der**. En este preparado obtenido de la placenta de una perra se marcó con color marrón una proteína de los FI llamada vimentina. Solo ciertas células resultaron positivas (algunas están señaladas) porque no todas las células tienen las mismas proteínas en sus filamentos intermedios[13].

[11] Los FI nucleares se describen en la APO 4.
[12] Primero se forma un dímero y luego se unen dos dímeros.
[13] Imagen cedida por la Dra. Rocío Hernández, docente del curso.

3. Los **filamentos gruesos** o **microtúbulos** (MT) están formados por la proteína **tubulina**. Dímeros de tubulina se polimerizan de manera lineal y forman un protofilamento; varios protofilamentos se disponen formando un pequeño túbulo hueco. En ambos extremos del MT ocurren procesos diferentes, por eso se dice que son polares (polo + y -) (**16A**). La polimerización no comienza en cualquier sector celular, sino en **c**entros **o**rganizadores de **m**icro**t**úbulos (COMT); por ejemplo, cerca del núcleo existe un COMT llamado centrosoma y en la base de cada cilia existe otro, el cuerpo basal. El polo negativo del MT es el más cercano al COMT (fig. **16B**). Los MT son filamentos sumamente inestables, es decir, casi permanentemente están despolimerizándose en un sector celular y, con los dímeros liberados, se polimerizan (se forman) en otro sector.

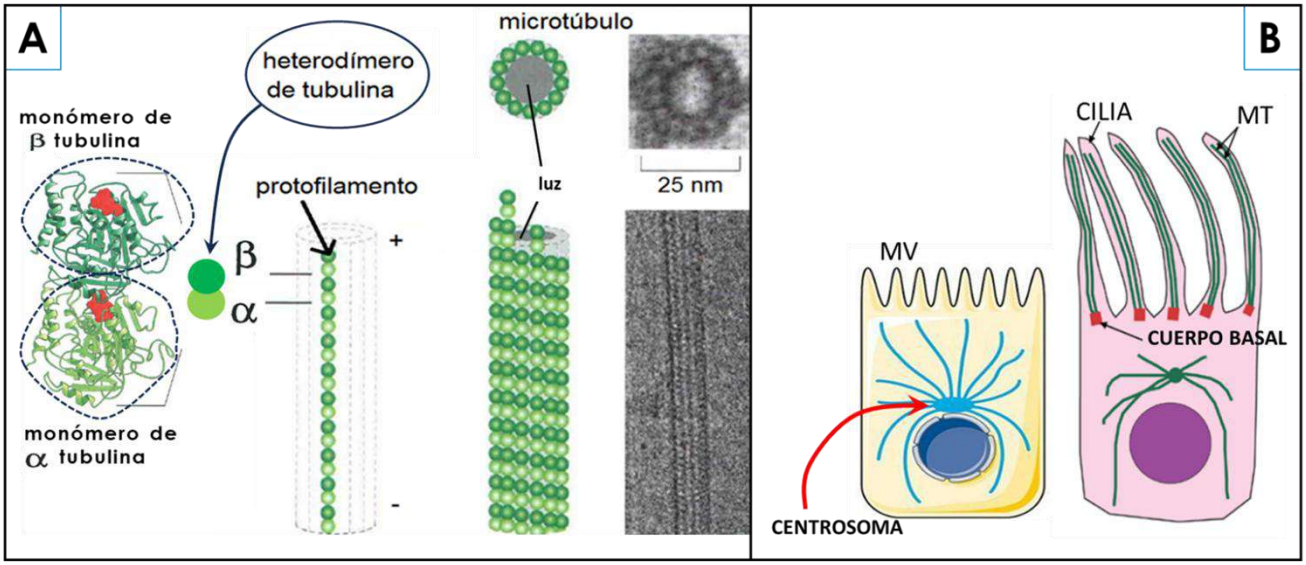


Figura 16

Las ***células en la interfase*** del ciclo celular son aquellas que no están dividiéndose, es decir, la mayoría de las células, en un momento dado. En ellas, la función de los microtúbulos es transportar por la célula numerosas vesículas y organelas, con intervención de proteínas accesorias motoras (**fig. 17A**). Además, los microtúbulos forman el eje central o axonema de las cilias y flagelos, en las células que poseen dichas organelas microtubulares (fig.**16B**). En las ***células en división*** los microtúbulos forman el huso mitótico (o meiótico); gran parte de ellos se unen a los cromosomas y permiten su movimiento en distintas fases de la división (fig. **17B**).

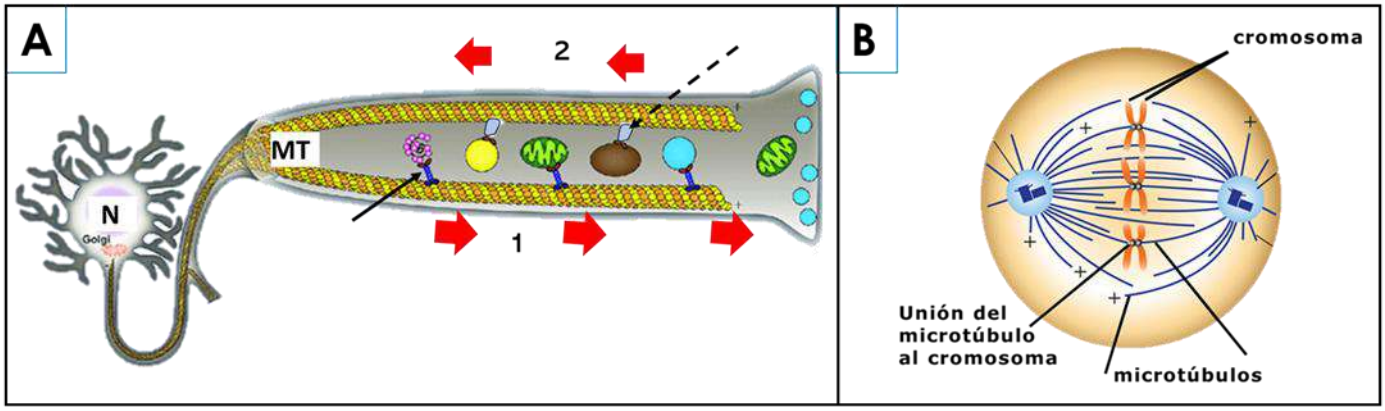


Figura 17. ***A***. *Neurona. En su largo axón (fuera de escala) se muestran dos microtúbulos (MT). En "1" se desplazan por un MT, llevadas por proteínas accesorias, una macromolécula -flecha delgada, continua-, una mitocondria y una vesícula de secreción hacia el extremo del axón (del polo - al polo +). En "2" se muestra que dos vesículas se mueven en dirección contraria, llevadas por otro tipo de proteína accesoria, señalada con la flecha discontinua.*
B. *Participación de los MT durante la división celular.*

Proteínas accesorias

Cada tipo de filamento posee proteínas accesorias (PA) que posibilitan su función. Algunas, por ejemplo, unen filamentos de actina entre sí y con la MP en una microvellosidad (**fig. 18**, izq.).

Otra proteína accesoria a la actina, la **miosina**, permite tanto la contracción muscular (**fig. 18**, centro) como la formación del anillo contráctil que, hacia el final de la división celular, posibilita la división del citoplasma originando dos células hijas (**fig. 18**, der.).

La dineína, accesoria a los microtúbulos, permite el movimiento de las cilias y el transporte intracelular de vesículas y organelas (**fig. 17** A.2.).

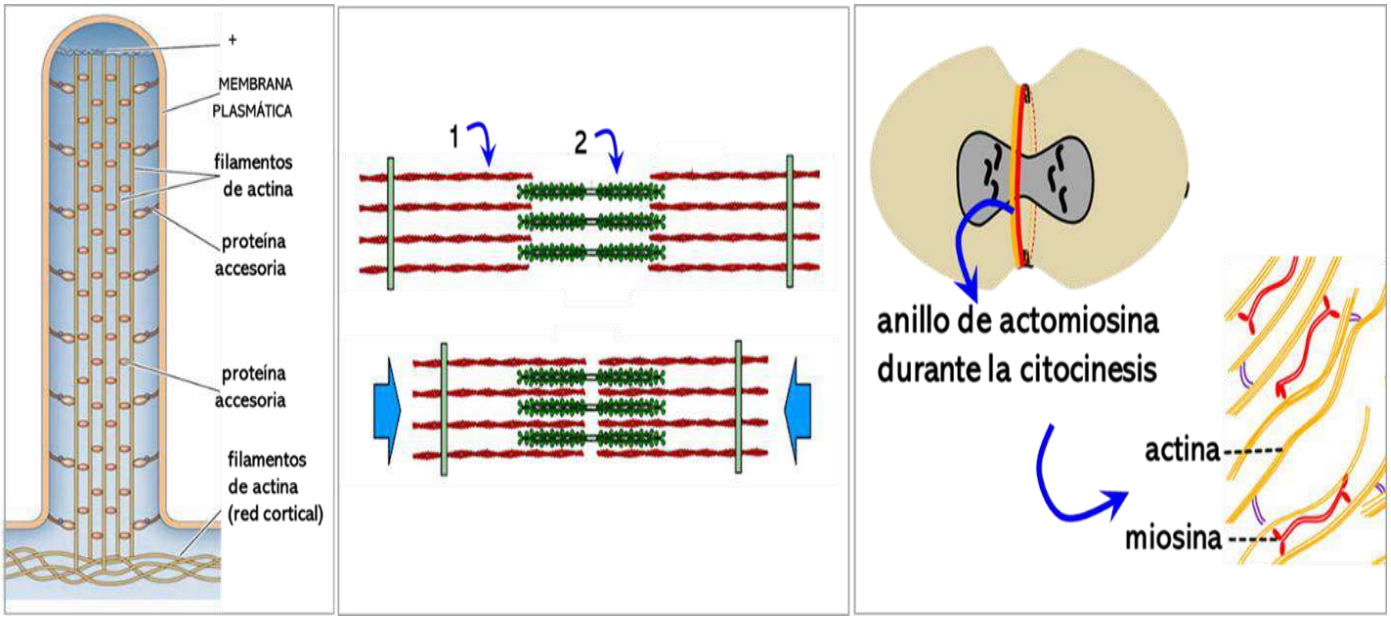


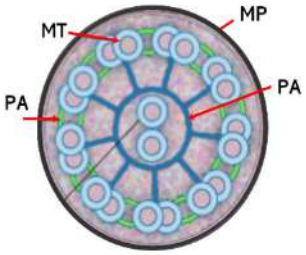
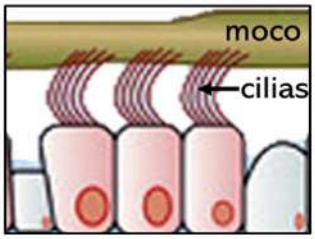
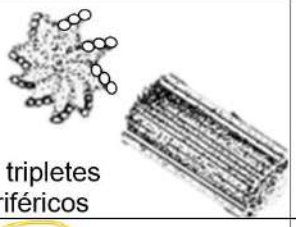
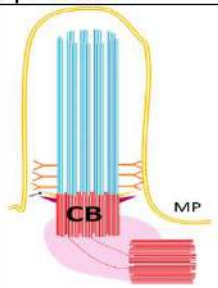
***Figura 18**. **Izq.** Microvellosidad. **Centro**: 1-filamentos de actina y 2-miosina, disposición en las células musculares. La figura inferior muestra una porción de célula muscular contraída. **Der**. División del citoplasma (citocinesis) hacia el final de la división celular.*

C) Organelas no membranosas

Los **ribosomas** y los **proteasomas** -sitios de síntesis y degradación proteica, respectivamente- se estudian en APO posteriores.

En la tabla de la próxima página se resumen algunas características de las organelas no membranosas **microtubulares** (es decir, formadas por microtúbulos). Las primeras dos (cilias y flagelos) son proyecciones de la membrana plasmática con un eje de microtúbulos.

Tabla. Organelas microtubulares

Organela	Disposición de los MT	Ubicación en células	Función
Cilia	 9 pares periféricos + 1 par central, rodeados por la MP *(flagelo: ultraestructura= que la cilia, mayor diámetro)*	Dominio apical. **a)** En células en el tracto respiratorio, reproductor, son cientos de cilias móviles. **b)** En casi todas las células: una sola cilia llamada primaria, función sensorial*. 	**a**) Organela móvil. Con hidrólisis de ATP, el movimiento de las PA hace flexionar las cilias, que "baten" todas juntas hacia un lado. Así, se mueve el material que esté sobre la célula (por ejemplo, el moco de la cavidad nasal), no se mueve la célula.
Flagelo		Un solo flagelo, en un extremo (célula: espermatozoide) 	Organela móvil. El movimiento del flagelo permite el desplazamiento del espermatozoide.
Centríolos	 9 tripletes periféricos	Son pares, uno perpendicular al otro; se encuentran en el centrosoma, cercano al núcleo.	Participan en la organización del centrosoma y del huso mitótico.
Cuerpo basal (CB)		Se origina por transformación de un centriolo, se encuentra en cercanías de la superficie celular en el dominio apical.	En la interfase los centriolos se modifican, al menos uno de ellos se transforma en cuerpo basal y origina la cilia primaria.

MP: membrana plasmática; MT: microtúbulo; PA: proteína accesoria. * Detectan características químicas de su entorno.

D) Inclusiones

Son sustancias que ***pueden*** hallarse dispersas en el citosol y se acumulan en menor o mayor medida. Es importante mencionar que, más allá de las variaciones puntuales, en líneas generales los otros componentes de una célula son constantes: todas las células eucariotas animales poseen mitocondrias, complejo de Golgi, ribosomas, filamentos del citoesqueleto, componentes del núcleo, etc.

Las inclusiones, por el contrario, son inconstantes, en el más amplio sentido, ya que hay células que no poseen ninguna, y aun en aquellas en que sí se acumulan inclusiones, estas pueden ser temporarias; además, en las pocas células en que la inclusión es permanente, su volumen varía ampliamente en diferentes momentos.

A diferencia de los componentes del citoesqueleto, que son proteicos, con el término inclusiones nos referimos a sustancias tan diversas que pueden ser lípidos, glúcidos, proteínas, cristales de

elementos metálicos, entre otras. Algunas son normales en ciertos órganos (glucógeno, lípidos), excepto que debido a una anormalidad metabólica u otra causa se acumulen en exceso. Además, pueden ser indispensables, como la hemoglobina de los glóbulos rojos, o no.

Las que son sintetizadas en las células se denominan ***endógenas*** (de endo= adentro), mientras que las captadas del medio extracelular se llaman ***exógenas***.

La selección que aquí se presenta no es exhaustiva ni está claramente delimitada por criterios específicos. Se describen brevemente moléculas de reserva (energética y de precursores químicos), cristales de zinc y pigmentos endógenos y exógenos. Durante el desarrollo de entidades patológicas aparecen otras inclusiones citosólicas y diversos acúmulos lisosomales o extracelulares.

Moléculas de reserva

Entre las **moléculas de reserva energética** se encuentran el **glucógeno** y los **triglicéridos**. También se mencionan en este apartado a las moléculas almacenadas que son **precursoras** en la síntesis de otras, por ejemplo, el colesterol es precursor de sustancias esteroideas (ver figura 19 de la APO 2).

Como se mencionó anteriormente[14], el **glucógeno** es sintetizado por polimerización de glucosa en las células que la almacenan, principalmente las células hepáticas y musculares; al sintetizarse en las células, son inclusiones ENDÓGENAS. Esta molécula es degradada cuando se requiere energía para procesos activos de la vida celular (**fig. 19**).

La degradación del glucógeno muscular origina glucosa utilizada solamente en la misma célula, mientras que, a partir del hepático, la glucosa obtenida puede ser modificada por el REL y liberada hacia la sangre, de manera que es utilizada en todo el cuerpo.

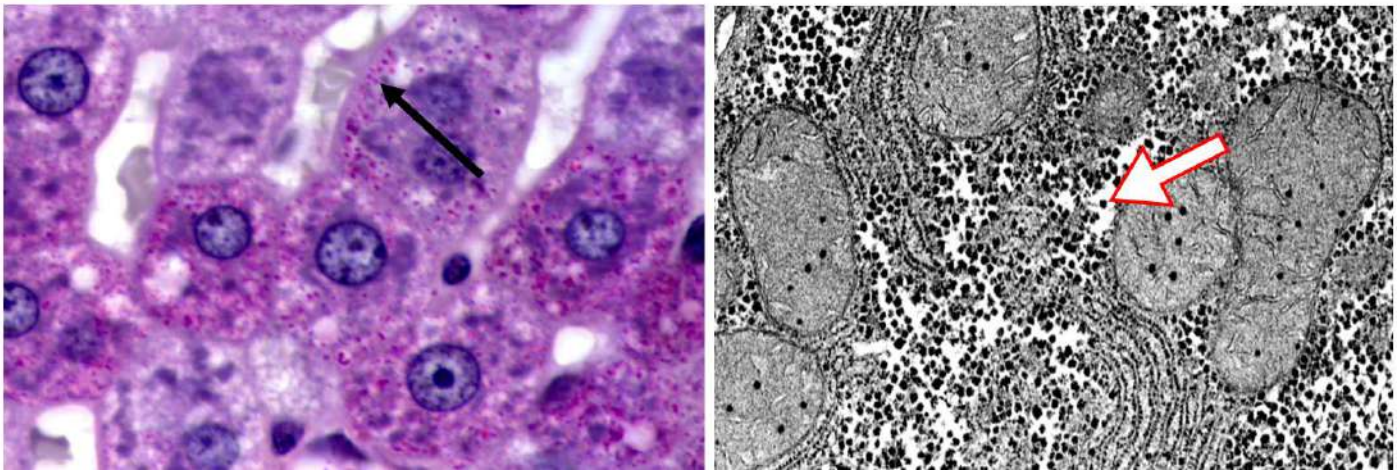


Figura 19. Glucógeno en células hepáticas llamadas hepatocitos (flechas). **Izquierda**. Microscopía óptica. Muestra de hígado procesada con una coloración especial para poner en evidencia el glucógeno citosólico. **Derecha**. Microscopía electrónica de transmisión. Acúmulos de glucógeno entre las organelas del hepatocito.

[14] APO 2

Triglicéridos y colesterol en gotas lipídicas

Otras moléculas de reserva energética son los **triglicéridos**, que constituyen el componente principal de las gotas lipídicas citosólicas en células adiposas y hepáticas, y son sintetizados en la célula (INCLUSIÓN ENDÓGENA). Las gotas lipídicas contienen además colesterol, fosfolípidos, vitaminas hidrofóbicas y precursores de moléculas de señalización lipídica[15]. Las gotas lipídicas de un tipo celular del hígado, por ejemplo, almacenan la mayor parte de la vitamina A.

En células de diversos órganos (glándula adrenal, testículos, ovarios) estas gotas están constituidas mayoritariamente por colesterol, necesario para la síntesis de hormonas esteroideas (fig. 20).

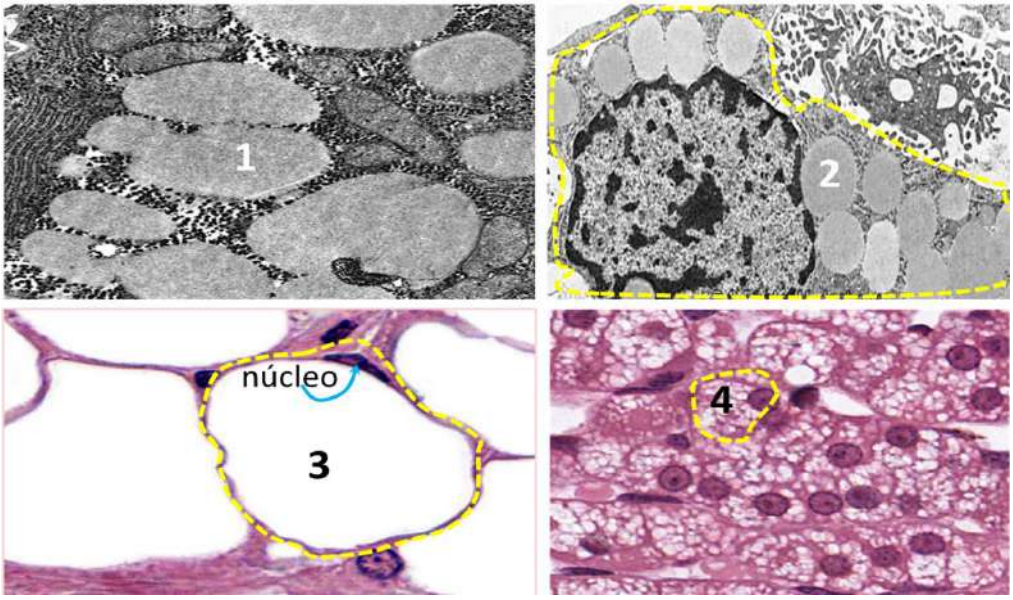


Figura 20. Gotas lipídicas. **1**. Gotas en el citosol de un hepatocito, donde también se observa glucógeno (comparar con figura 19, derecha). **2**. Gotas lipídicas en una célula estrellada hepática, que almacena vitamina A. **3**. La línea discontinua encierra un adipocito (célula del tejido adiposo); la gota lipídica es única y ocupa casi todo el citoplasma. **4**. Célula de la glándula adrenal secretora de esteroides. Múltiples gotas citosólicas.

Cristales

Entre las sustancias que se encuentran en el citosol en forma cristalina se encuentra el zinc, presente en forma de **cristales**, principalmente en una estructura reflectante del globo ocular de los carnívoros llamada *tapetum lucidum*; en otras células, como las células de la próstata, el zinc es un ion libre y no forma inclusiones.

Pigmentos

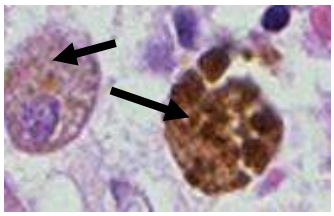
Otras sustancias incluidas en el citosol[16] son los pigmentos. Su única característica en común es que **poseen color propio** y se lo otorgan a la célula en la que se encuentran. Algunos de ellos se originan dentro del organismo, por lo tanto, se llaman endógenos. Otros son incorporados desde el medio externo, por lo que se consideran exógenos. Estos últimos pueden ser tanto nutrientes incluidos en alimentos (carotenos) como sustancias exógenas que se incorporan en las células, resultan indigestibles y permanecen en ellas, como las partículas de carbón inhaladas en ambientes urbanos. Se puntualizan a continuación algunas características de los siguientes pigmentos: hemoglobina y pigmentos derivados del grupo hem, lipofuscina, melanina, carotenos/carotenoides, carbón/minerales.

[15] Como las prostaglandinas o tromboxanos.
[16] Algunos de los pigmentos mencionados pueden encontrarse dentro de organelas membranosas; en esos casos no se trata de componentes citosólicos, pero se los describe aquí igualmente.

PIGMENTO: hemoglobina y pigmentos derivados del grupo hem

Origen: endógeno

Características. El grupo hem[17] es el pigmento de los eritrocitos que hace que la sangre sea roja. Más allá de esa característica, el hem transporta el O_2. A partir del grupo hem se originan varios pigmentos que, por lo tanto, se llaman *pigmentos hemáticos*: biliverdina, bilirrubina (que no son inclusiones habitualmente) y ferritina, que como pigmento se denomina **hemosiderina**. La hemosiderina es un pigmento pardo dorado que se acumula en células que fagocitan eritrocitos envejecidos o defectuosos (los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado). Constituye un sitio de almacenamiento de Fe^{3+}.

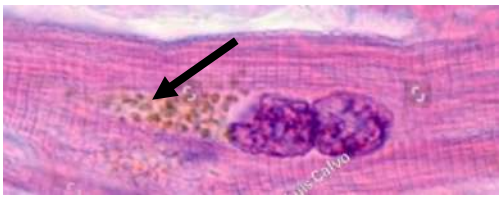


Hemosiderina en macrófagos

PIGMENTO: lipofuscina

Origen: endógeno

Características. Es un pigmento pardo amarillento que consiste en un complejo de lípidos y proteínas producidos como consecuencia de la acción de formas tóxicas del oxígeno a lo largo del tiempo, que superan la capacidad de detoxificación de las células (es un pigmento de desgaste, de envejecimiento). Se acumula en poblaciones celulares permanentes (neuronas, células cardíacas) y estables, como las células hepáticas.

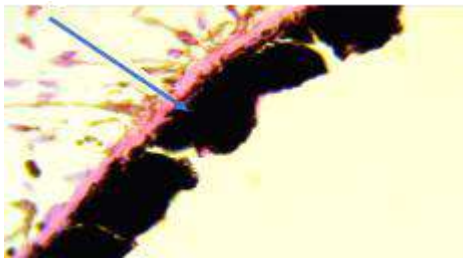


Lipofuscina en célula cardíaca

PIGMENTO: melanina

Origen: endógeno

Características. La melanina es una sustancia sintetizada principalmente a partir del aminoácido L-tirosina, por los melanocitos[18]. En condiciones normales el acúmulo no es citosólico, sino que se encuentra dentro de los melanosomas, unas organelas membranosas de dichas células, que pueden ser transferidas a otras células contiguas. Existen diferentes tipos; en el caso de la melanina cutánea y ocular, la función básica es la protección frente a radiaciones UV, aunque también tiene funciones antioxidantes.

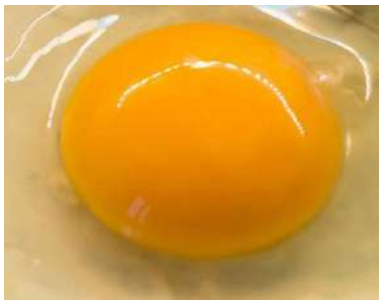


Melanina en células del iris (ojo)

PIGMENTO: carotenos, carotenoides

Origen: exógeno

Características. Son sustancias liposolubles de origen vegetal que producen los colores del espectro visible. Los pigmentos vegetales que los mamíferos podemos metabolizar y colorean tejidos animales son los amarillos y naranjas (por ej., en las zanahorias); se acumulan en el citosol de células ricas en lípidos como los adipocitos, células de la corteza adrenal, ovocito aviar, etc. Protegen a las células de las formas tóxicas del oxígeno (son antioxidantes). Son precursores de la vitamina A (retinol), involucrada en el crecimiento y diferenciación celular y en la visión.

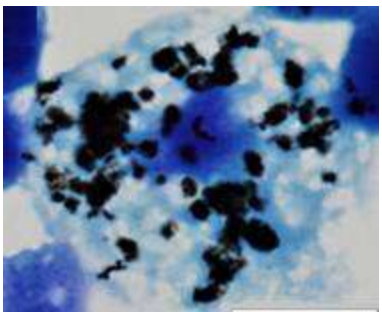


Carotenoide (luteína) en yema de huevo

PIGMENTO: carbón/minerales

Origen: exógeno

Características. El carbón (carbón negro, humo negro) es una de las sustancias que se liberan desde los caños de escape de vehículos, por la combustión incompleta de combustibles hidrocarburos. Es inhalado y llega a los pulmones, donde es fagocitado por macrófagos de los alvéolos; suele encontrarse dentro de organelas membranosas. Algunas tintas negras de tatuajes también contienen carbón; las de otros colores, como rojo, azul, amarillo y verde pueden estar constituidas por mercurio, cobalto, cadmio, y cromo, respectivamente. Estos minerales pueden encontrarse en macrófagos de la zona cercana al tatuaje y ser llevados por la linfa hacia órganos regionales denominados linfonódulos.



Carbón en macrófago pulmonar

[17] Es la porción no proteica de la hemoglobina.

[18] Son células de la piel y los ojos, principalmente; también se encuentran en el oído interno y en las meninges. Además, la melanina es sintetizada por algunas neuronas (por ejemplo, las que forman la **sustancia negra** del mesencéfalo).

-Alberts B., et al. Introducción a la Biología Celular. México DF: Editorial Médica Panamericana. 2011 (*actualizado con la 5° edición, de **2018**, "Essential cell biology". Nueva York: Norton & Company).*
-Becker, A. et al. El mundo de la célula. Madrid: Pearson Educación S.A. **2015.**
-Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. Madrid: Marbán. 2010 *(actualizado con la 8° edición de **2019**: Cooper GM, The cell: a molecular approach. Massachussets: Sindauer Associates, Oxford University Press).*
-Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10º ed. Filadelfia: Elsevier. 2020.